



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Toxoplasmose e VIH pediátrico: dois casos clínicos**

António de Carvalho Mesquita Mexia

---

**Junho'2019**



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Toxoplasmose e VIH pediátrico: dois casos clínicos**

António de Carvalho Mesquita Mexia

**Orientado por:**

Dr.ª Sara Cristina Roque Pinto

---

**Junho'2019**

## Resumo

A Toxoplasmose é uma infecção oportunista causada pelo *Toxoplasma gondii*, um protozoário parasitário que apresenta uma distribuição mundial e pode afectar um largo espectro de animais (incluindo a espécie humana), estando associada à família *Felidae*. Das suas múltiplas formas de apresentação, num doente infetado pelo VIH, surge habitualmente sob a forma de Toxoplasmose Cerebral, sendo esta a infecção do Sistema Nervoso Central mais comum nesta população.

Clinicamente, a toxoplasmose cerebral em doentes VIH positivos apresenta-se como um quadro de encefalite associado a lesões ocupantes de espaço com um aspecto típico em anel com edema perilesional.

O diagnóstico presuntivo desta entidade clínica baseia-se num conjunto de achados clínicos, imunológicos e imagiológicos, sendo o diagnóstico definitivo alcançado perante uma resposta positiva à terapêutica empírica utilizada ou com a utilização de métodos mais invasivos, como a biópsia cerebral.

O tratamento assenta sobre dois grandes pilares: a terapêutica antimicrobiana contra o parasita em si e a terapêutica antirretroviral, crucial na recuperação imunitária e indispensável para o controlo da infecção parasitária.

Neste trabalho são apresentados dois casos de toxoplasmose cerebral em idade pediátrica, em que o diagnóstico de infecção VIH foi efetuado subsequentemente ao quadro inaugural de toxoplasmose. Adicionalmente, compara-se a resposta terapêutica nos dois casos e discute-se o desafio da resposta parcial à terapêutica.

Palavras Chave: Toxoplasmose Cerebral, VIH pediátrico, Diagnóstico, Terapêutica

## Abstract

Toxoplasmosis is an opportunistic infection caused by *Toxoplasma gondii*, a parasitic protozoon with worldwide distribution, capable of infecting a large spectrum of animals (Humans included) commonly associated with the *Felidae* family.

Of its multiple possible presentations, in the case of a HIV positive patient, it usually manifests as Cerebral Toxoplasmosis, the most common Central Nervous System infection in this population.

Clinically Cerebral Toxoplasmosis in HIV positive patients presents as encephalitis associated with mass effect lesions, typically ring-shaped surrounded by perilesional edema.

The presumptive diagnosis of this clinical entity is based on a combination of clinical, immunological e imagological findings, with a definitive diagnosis achieved with a positive response to empirical treatment deployed or with more invasive procedures, such as a brain biopsy.

Treatment is based on two major pillars: antimicrobe therapy targeting the parasite itself and Antiretroviral therapy, crucial in the improvement of the immune response and to achieve control over the infection.

In this thesis two clinical cases regarding *T. gondii* infection in pediatric HIV positive patients are presented, in whom the HIV diagnosis was achieved after the initial presentation of Toxoplasmosis. Furthermore, the therapeutic response in both cases is compared and the challenge of a partial response is debated.

Keywords: Cerebral Toxoplasmosis, Pediatric HIV, Diagnosis, Therapy

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

## Índice

Introdução.....	5
Caso Clínico 1.....	6
Caso Clínico 2.....	9
Discussão	
- Fisiopatologia .....	12
- Apresentação Clínica .....	13
- Diagnóstico .....	13
- Terapêutica.....	15
- Conclusões .....	18
Agradecimentos.....	19
Referências Bibliográficas.....	20

## Introdução

A Toxoplasmose é a infecção do Sistema Nervoso Central mais comum em doentes com VIH/SIDA. O agente responsável é o *Toxoplasma gondii*, um protozoário parasitário exclusivamente intracelular, que tem nos membros da família *Felidae* o seu vector definitivo e principal reservatório, podendo afectar um largo espectro de animais, incluindo os humanos.[1/2/3]

A transmissão é habitualmente fecal-oral (consumo de alimentos crus ou mal cozinhados ou contacto com solos ou água contaminados com fezes de gatos), mas também pode ocorrer através do contacto com produtos sanguíneos (transfusões, transplantes de órgão).[1/2/3]

Na espécie humana, a toxoplasmose pode ser encontrada em todo o mundo, sendo estimado que um terço da população mundial esteja infectada com uma forma latente da mesma, com variações na prevalência influenciadas por diversos factores como a presença (e quantidade) de gatos, clima e práticas culturais e étnicas.[4] Contudo, a incidência da toxoplasmose-doença é dependente da seropositividade do microorganismo em determinada população. As taxas mais altas encontram-se nos continentes africano e europeu, onde pode atingir taxas de 80%. A taxa de seropositividade na população infectada pelo VIH espelha os números da população em geral.[3]

Com o decorrer da evolução natural da infecção por VIH, verificamos uma descida da imunidade mediada por células assim como uma disfunção secundária de células tipo B, que resulta num estado de imunodeficiência.[5] Com a progressão deste estado, normalmente quando o valor de células CD4+ é inferior a 200/uL, podem surgir infecções oportunistas.[6] Estas são causadas por organismos presentes no meio ambiente, que usualmente não afectam quem apresenta um sistema imunitário intacto, mas podem ser o início de um quadro infeccioso grave e potencialmente fatal em imunocomprometidos.[5] São exemplos de patogénios associados a este tipo de infecção: *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium parvum*, *Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium tuberculosis*, entre outros.[6]

Nesta tese apresento e comparo dois casos clínicos demonstrativos de infecção pelo *Toxoplasma gondii* em doentes pediátricos VIH positivos, diagnosticados no Hospital de Santa Maria, bem como uma revisão teórica relativa à Fisiopatologia, Apresentação Clínica e Terapêutica referentes à Toxoplasmose Cerebral no contexto de infecção VIH.

## Caso clínico 1

NCMC, sexo masculino, 8 anos, melanodérmico, natural e residente em Angola.

Antecedentes pessoais de febre tifóide e de adenoidectomia, amigdalectomia e miringotomia com colocação de tubos transtimpânicos aos 5 anos; antecedentes familiares relevantes: mãe com antecedentes pessoais de infecção pelo vírus da hepatite B (VHB).

Trazido de Angola ao Serviço de Urgência do Hospital de Santa Maria por iniciativa dos pais, apresentando um quadro com um mês de evolução caracterizado por febre intermitente e cefaleia fronto-orbitária de agravamento progressivo, com despertar nocturno, sem resposta a paracetamol, acompanhada de alterações do estado de consciência, discurso incoerente e vômitos nas 24 horas anteriores ao internamento. Há referência a episódio de convulsão focal do membro superior direito que evoluiu para crise tónico-clónica generalizada.

À entrada encontrava-se com alteração do estado de consciência (*Glasgow Coma Scale* GCS de 11 – M6 O4 V1), afásico, pupilas isocóricas/isorreativas, sem estrabismo aparente, com força muscular de 5 no hemicorpo esquerdo e força muscular de 4 no hemicorpo direito; incapaz de marcha. Hemodinamicamente estável, eupneico em ambiente, sem outras alterações ao exame objectivo. Pela alteração de estado de consciência e por ter tido nova crise convulsiva foi internado na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos para monitorização e investigação.

Analiticamente, de referir uma hemoglobina de 10.6 g/dL, leucócitos 7570/uL e proteína C reactiva de 2.21 mg/dL. A punção lombar foi realizada no primeiro dia de internamento, com exame citoquímico do líquido cefalorraquidiano (LCR) com glicose 55 mg/dL, proteínas 75 mg/dL, 5 células sem predomínio – sem informação sobre glicémia.

Do estudo imagiológico inicial realizado, na ressonância magnética crânio-encefálica, identificavam-se múltiplas lesões bihemisféricas predominantemente corticais mas também em topografia lenticular bilateral e infratentorial, lesões essas que apresentavam hipossinal em T2/FLAIR e realce anelar no estudo após gadolínio, edema periférico traduzido por hipersinal em T2/FLAIR e a condicionar apagamento sulcal locorregional, salientando que o edema associado à lesão lenticular radiada esquerda condicionava a moldagem do ventrículo lateral esquerdo, sem no entanto existir significativo desvio de estruturas medianas nem sinais de hidrocefalia (**Figuras 1 e 2**).

Perante estes achados, foi colocada a suspeita diagnóstica de toxoplasmose cerebral e foi iniciada terapêutica com sulfadiazina e pirimetamina, associada a ácido folínico, assim como levetiracetam. Por essa razão, efetuou serologia de toxoplasmose, cujo resultado posterior mostrou IgG positivo e IgM negativo assim como PCR (*polymerase chain reaction*) de *Toxoplasma gondii* no LCR que foi positiva.

Da restante investigação, destaca-se serologia VIH1 positiva, com carga viral 162.171 cópias/mL e 3 células CD4+/uL; AgHBs e AgHBe positivo, Anti-HBs negativo, anti-HBe negativo, anti-HBc negativo, HCV negativo, carga viral VHB >170.000.000 cópias/mL. Após 2 dias de terapêutica anti-toxoplasmose, observou-se uma melhoria do estado de consciência, tendo sido transferido para a Unidade de Infecçiology Pediátrica.

Após conhecimento do estudo de resistências do VIH, iniciou terapêutica antirretroviral com tenofovir, lamivudina e raltegravir, também com efeito na coinfeção VHB.

Durante o internamento, apresentou uma evolução favorável, tendo alta no 11º dia de internamento, orientado para consultas de Infecçiology Pediátrica e Neuropediatria. Cumpriu 6 semanas de terapêutica anti-toxoplasmose. Esteve sempre clinicamente estável, tendo repetido RM-CE nessa altura, que mostrava redução das lesões da toxoplasmose, redução do edema perilesional e redução da captação de contraste mas sem resolução completa dos achados (**Figura 3**). Nesse contexto, iniciou profilaxia secundária de toxoplasmose com sulfadiazina e pirimetamina, mantendo a terapêutica antirretroviral. Observou-se uma recuperação imunológica ao longo dos meses, com células CD4+>200/uL de maneira consistente, assim como carga viral indetectável, pelo que suspendeu a profilaxia secundária de toxoplasmose.

Atualmente com dois anos de follow-up, encontra-se sem sintomatologia neurológica, clinicamente estável e sem imunossupressão.



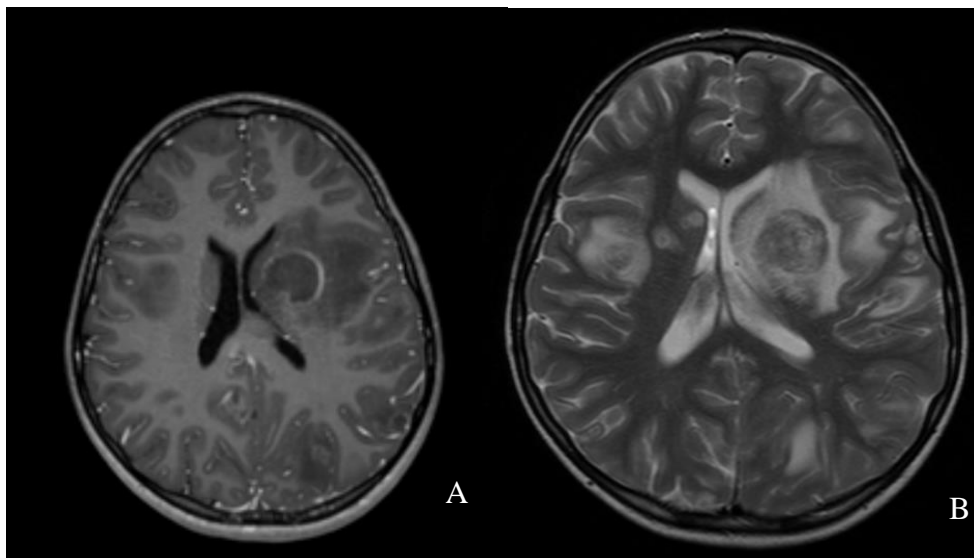


Figura 1 – RM CE à entrada, com lesão principal e edema perilesional A) em ponderação T1; B) em ponderação T2

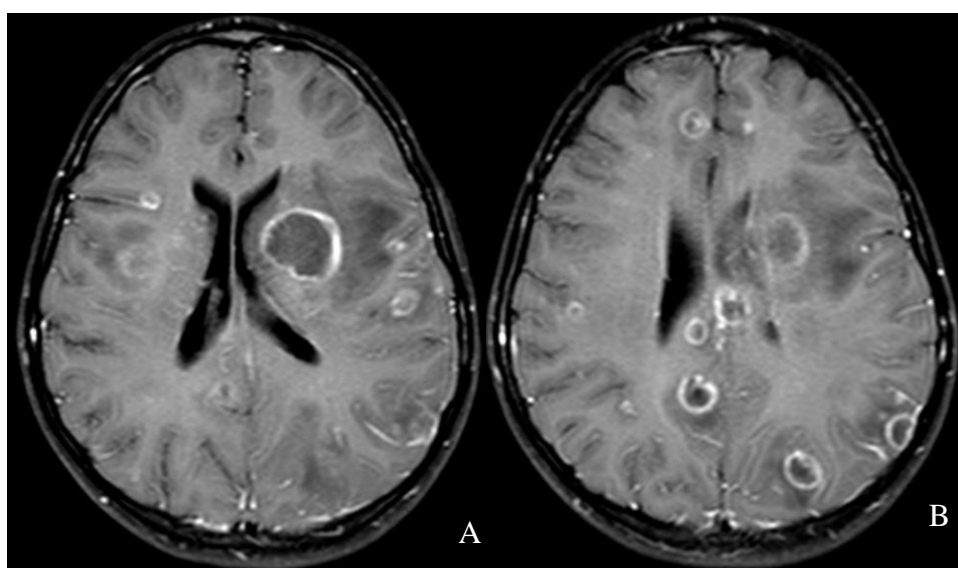


Figura 2 – RM CE à entrada, em T1 Flair com contraste de Gadolínio: A) lesão principal em anel B) múltiplas lesões bihemisféricas

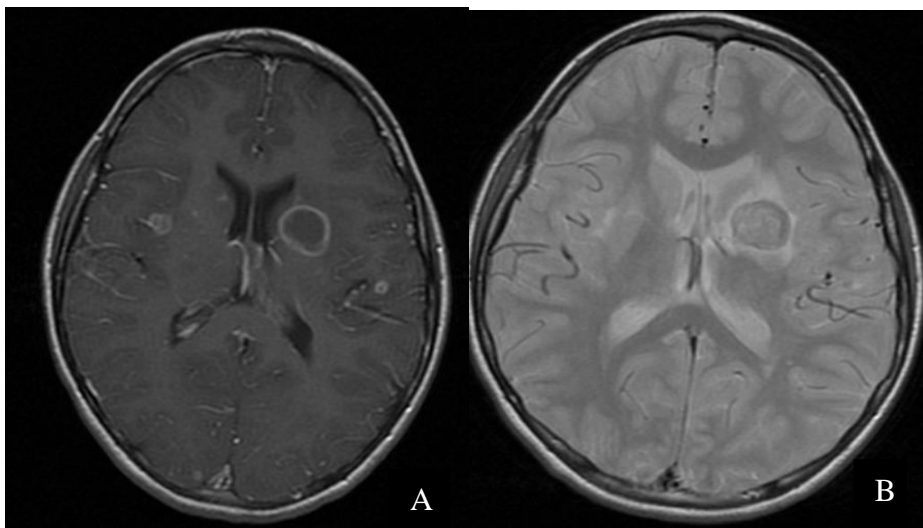


Figura 3 – RM CE follow-up após profilaxia secundária, apresentando a lesão principal A) em ponderação T1 B) em ponderação T2

## Caso 2

E.E.M., sexo feminino, 17 anos, melanodérmica, natural da Guiné-Bissau, residente em Portugal desde 2007. Antecedentes pessoais de nefropatia indeterminada, sem antecedentes familiares de relevo conhecidos.

Adolescente transferida do Hospital Beatriz Ângelo para o Serviço de Urgência do Hospital Santa Maria, por quadro de febre não quantificada, cefaleias e alterações do comportamento, associado a náuseas, vômitos, fraqueza muscular e diplopia.

Efectuou Ressonância Magnética Crânio-Encefálica que apresentava uma lesão expansiva intraaxial envolvendo a região periventricular, zona subependimária, bem como corpo caloso (**Figura 4**) e ainda múltiplas lesões de distribuição no parênquima cerebral, cerebeloso, tronco, núcleos da base, tálamos, na substância branca periventricular, profunda e subcortical bem como na região corticopial; hipointensas em T2, com anel hipertenso, com captação de gadolínio.

Perante estes achados, foi colocada a suspeita diagnóstica de toxoplasmose cerebral e foi iniciada terapêutica com sulfadiazina e pirimetamina, associada a ácido folínico. Por essa razão, efetuou punção lombar, tendo sido feita PCR (*polymerase chain reaction*) de *Toxoplasma gondii* no LCR que foi positiva; exame bacteriológico e micobacteriológico negativos; antígeno *Cryptococcus* negativo, pesquisa de vírus EBV e BK (por PCR) negativos.

Da restante investigação, destaca-se serologia VIH1 positiva, com carga viral 526.500 cópias/mL e 9 células CD4+/uL; AgHbs negativo, Anti-HBs positivo, HCV negativo.

Foi internada na Unidade de Infecçiology Pediátrica e após conhecimento de teste de resistências do VIH, inicia terapêutica com abacavir, lamivudina, darunavir e ritonavir. Durante o internamento, observa-se uma recuperação neurológica muito lenta, apresentando uma resposta apenas parcial ao tratamento anti-toxoplasmose. Por essa razão, suspendeu sulfadiazina e iniciou clindamicina, associada a pirimetamina. Teve mais duas crises convulsivas tónico-clónicas generalizadas, tendo ficado medicada com levetiracetam, e apresentou sintomatologia psiquiátrica (alucinações auditivo-visuais) controlada com aripiprazol. Do ponto de vista do VIH, obteve carga viral indetetável rapidamente, mas com contagem máxima de células CD4+ 65,9/uL, após 4 meses de tratamento. Teve alta transitória ao fim de 4 meses, mas voltou a ser internada por manter sintomatologia neurológica.

Nesta fase, por se colocar a hipótese de haver outro quadro concomitante (outra infeção oportunista do SNC ou linfoma do SNC), realizou uma biópsia cerebral estereotáxica para confirmação diagnóstica, cujo estudo imunocitoquímico com anticorpo anti-toxoplasma revelou imunomarcção de escassas estruturas puntiformes sugestivas de quistos de *Toxoplasma* no parênquima. A pesquisa de *T. gondii* por PCR no LCR mantinha-se positiva, mesmo após 4 meses de tratamento e a última RMN-CE realizada (**Figura 5C**), comparativamente aos estudos anteriores (**Figuras 5A/5B**), revelou número, topografia, extensão e realce de sinal após contraste relativamente sobreponíveis das múltiplas lesões parenquimatosas encefálicas, infra e supratentoriais.

Perante estes dados, foi feita a tentativa de novos esquemas terapêuticos que incluíram clindamicina, pirimetamina e sulfadiazina; atovaquona e pirimetamina; atovaquona, pirimetamina e clindamicina. Perante alguma melhoria com o último esquema terapêutico, teve alta ao fim de 3 meses e acabou por falecer alguns meses mais tarde noutra hospital.

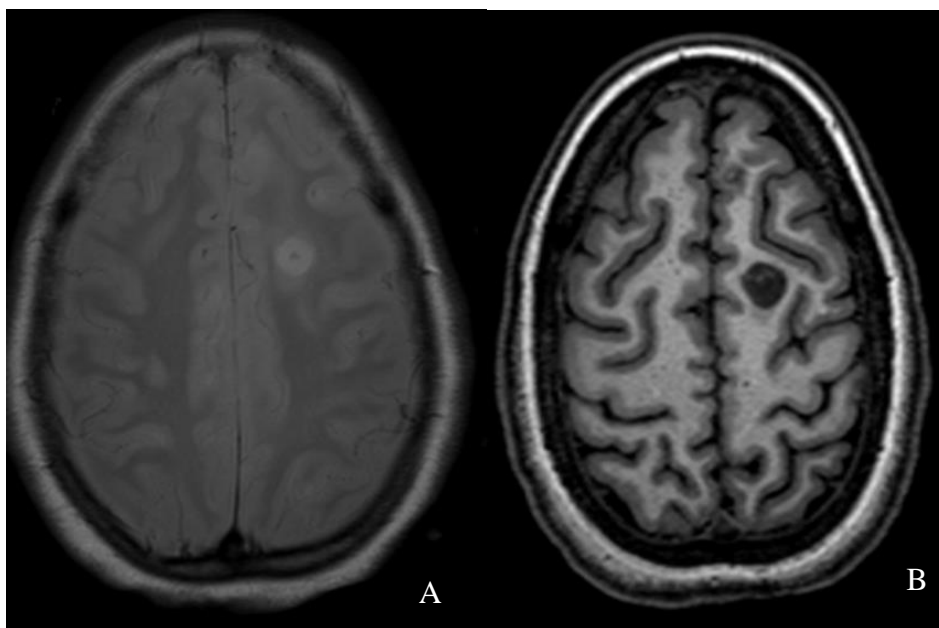


Figura 4– RM CE à data de transferência, apresentando a lesão principal A) em T1; B) em T2

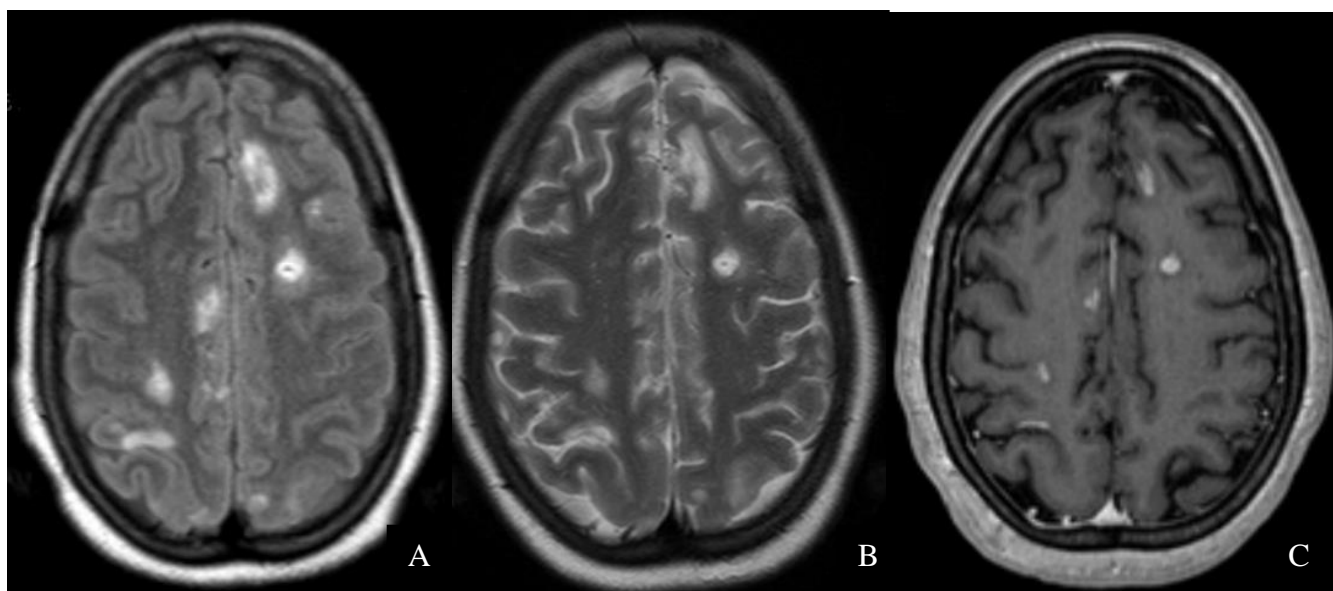


Fig.5– RM CE de follow up, em diversos momentos após início de terapêutica anti-toxoplasmose A) 1 mês após início de terapêutica; B) 3 meses após início de terapêutica, com segundo esquema em uso, apresentando melhoria transitória; C) 8 meses após início de terapêutica, com último esquema proposto em vigor

## Discussão

### - Fisiopatologia -

O microrganismo responsável pela Toxoplasmose, o *Toxoplasma gondii*, existe sobre a forma de esporozoítos, taquizoítos e bradizoítos. Os esporozoítos resultam do ciclo reprodutivo sexuado do parasita, que ocorre exclusivamente no epitélio intestinal de felinos (como os gatos). Uma vez excretados, sofrem esporulação e tornam-se infecciosos (este processo é dependente do clima, sendo mais rápido em climas temperados quando comparado com climas mais frios). Quando ingeridos pelo novo hospedeiro, iniciam o ciclo de reprodução assexuada, infectando células nucleadas e apresentando um tropismo único para as células do sistema nervoso central e musculares. Formam-se então os bradizoítos e os taquizoítos. Os bradizoítos são organismos de multiplicação lenta, que residem em quistos teciduais e que podem sobreviver no hospedeiro durante meses a anos, podendo ser activados posteriormente sob a forma de taquizoítos. Os taquizoítos, por outro lado, apresentam uma taxa de multiplicação alta e são responsáveis pela destruição de tecidos. A sua actividade mantém-se até à destruição das células infectadas e libertação de novos taquízoitos ou à formação de quistos teciduais (onde o parasita sobrevive sob a forma de bradizoítos).[1/7]

Em indivíduos imunocompetentes, graças à imunidade mediada por células, a actividade dos taquizoítos é contrariada, sendo estes convertidos em quistos teciduais, resultando numa forma crónica da infecção. A imunidade celular mediada por células T, macrófagos e citocinas de tipo-1 (como interleucina 12 e interferão gama) é então indispensável para que a infecção pelo *T. gondii* se mantenha quiescente. Nos casos de co-infecção pelo VIH, com o evoluir da imunossupressão, marcada pela diminuição de Células T CD4+, produção diminuída de interleucina 12 e de interferão gama e insuficiente actividade citotóxica dos linfócitos T, dá-se a ocorrência de uma infecção oportunista. Nesta população, a maioria dos casos de toxoplasmose com expressão clínica resulta da reactivação de infecção latente.[3/8]

### - Apresentação Clínica -

No paciente VIH positivo, a apresentação típica de toxoplasmose é a forma cerebral, com encefalite associada a lesões ocupantes de espaço em forma de anel com edema perilesional. As manifestações clínicas dependem do número e localização das lesões (67% dos casos apresentam múltiplas lesões e 33% uma única lesão, com maior prevalência nos gânglios da base, junção corticomedular e substância branca). A sintomatologia é frequentemente subaguda, podendo durar entre alguns dias a um mês. Febre pode estar presente, mas mais frequentemente está ausente. Sintomas comuns incluem cefaleias, confusão, letargia e até coma. Episódios convulsivos e défices neurológicos focais estão presentes em 30% e 70% dos casos, respectivamente. São também possíveis alterações comportamentais e patologia neuropsiquiátrica (incluindo psicose, demência e perturbações da ansiedade e da personalidade).[3/4/8]

Em doentes VIH, a toxoplasmose pode ter também uma apresentação extra-cerebral (concomitantemente ou não às manifestações do SNC). Esta apresentação pode ser ocular, sob a forma de coriorretinite (com sintomas de diplopia, estocoma, dor e fotofobia); pulmonar (com manifestações semelhantes à infecção por *Pneumocystis jirovecii*); ou disseminada, com febre e um síndrome *sepsis-like* (com hipotensão, coagulação intravascular, elevação da LDH).[8]

Em ambos os casos apresentados, a clínica manifestada enquadra-se na apresentação típica de toxoplasmose cerebral: febre, cefaleias, alterações do estado de consciência, crises convulsivas. No caso 2, em particular, foram observadas alterações neuropsiquiátricas que podem ser secundárias à infecção.

### - Diagnóstico -

O diagnóstico da toxoplasmose cerebral depende de uma combinação de informação clínica, imunológica e imagiológica.[4]

O diagnóstico imunológico através da medição sérica de anticorpos IgG para *T. gondii* é complicado pelo facto de que indivíduos saudáveis cronicamente infectados serem seropositivos, sendo impossível distinguir um caso de infecção latente de uma reactivação através deste teste. Os anticorpos IgM estão habitualmente ausentes e a medição do título de IgG também não é útil. Sendo assim, um exame serológico positivo (IgG) não confirma o diagnóstico, mas sugere essa possibilidade, e uma serologia negativa torna a hipótese diagnóstica de toxoplasmose cerebral menos provável (apesar de não a excluir, especialmente quando simultânea a achados clínicos e imagiológicos compatíveis). [3/4]

Não existem avaliações laboratoriais que sejam específicas para a toxoplasmose, podendo a LDH (lactato desidrogenase) estar marcadamente elevada em situações de infecção disseminada ou afectação pulmonar.[3/4]

Imagiologicamente, o método de primeira linha para o estudo desta patologia é a Ressonância Magnética, pela sua superior sensibilidade (especialmente quando acompanhada de gadolínio como contraste), sendo capaz de detectar mais lesões e maior extensão de doença quando comparada com outras metodologias (em particular a Tomografia Computorizada). Este método evidencia as lesões características da Toxoplasmose Cerebral (em anel) em ponderação T2 e a região de edema perilesional em T1 (em particular com contraste). Contudo, mesmo lesões sugestivas não são patognomónicas, exigindo estudos posteriores.[1]

Um diagnóstico presuntivo de toxoplasmose cerebral num paciente VIH positivo pode ser considerado, com 90% de probabilidade, se os seguintes critérios estiverem presentes: contagem de células CD4 inferior a 100 células/uL sem profilaxia associada, síndrome clínico compatível, anticorpos IgG para o *T. gondii* positivos, imagiologia cerebral (preferivelmente RM) que demonstre uma aparência típica. Um diagnóstico ainda mais provável pode ser obtido através da análise de líquido cefalorraquidiano obtido através de punção lombar. A pesquisa de *T. gondii* através de PCR (polymerase chain reaction) no LCR apresenta uma especificidade de 100% e uma sensibilidade entre 44% e 65 %, sendo que um resultado positivo é diagnóstico, mas um resultado negativo não permite a sua exclusão. A análise do LCR (líquido cefalorraquidiano) revela frequentemente pleocitose mononuclear, aumento das proteínas e redução da glicose.[3]

Em caso de dúvida diagnóstica, pode ser realizada uma biópsia cerebral, que torna o diagnóstico definitivo, e que revela achados como abscessos necróticos associados a vasos que sofreram trombose; quistos contendo bradizoítos e taquizoítos activos. Na maioria dos casos, a biópsia cerebral é desnecessária. [3]

Um diagnóstico presuntivo é frequentemente confirmado com uma resposta positiva a terapêutica anti-toxoplasma, com uma resposta clínica favorável expectável nos primeiros 14 dias após início de tratamento específico.[4]

Os diagnósticos diferenciais de toxoplasmose cerebral incluem o linfoma do SNC, encefalopatia multifocal progressiva, tuberculose (sob a forma de tuberculoma), lesões focais do SNC causadas por infecção por microorganismos como *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., *Nocardia* spp., encefalite por CMV ou HSV e abscesso cerebral bacteriano. [8]

No caso 1, perante a sintomatologia apresentada e o estudo imagiológico compatível com lesões típicas, foi realizado um diagnóstico presuntivo de toxoplasmose cerebral. Este foi confirmado após análise do LCR por PCR e pela resposta positiva à terapêutica instaurada. No seguimento deste diagnóstico inicial, considerando a associação entre a infecção pelo *T. gondii* e a infeção pelo VIH, foi feito o diagnóstico inaugural de VIH1. De forma contrastante, no caso 2, após o diagnóstico presuntivo, com confirmação através de PCR de *T. gondii* no LCR, a parca resposta à terapêutica obrigou à exclusão de outras hipóteses, em particular de linfoma do SNC. Assim, foi realizada uma biópsia cerebral estereotáxica, confirmando definitivamente a presença do parasita. De maneira análoga ao caso 1, perante o diagnóstico presuntivo de toxoplasmose cerebral, foi feito o diagnóstico inaugural de infeção VIH1.

### -Terapêutica-

O tratamento da Toxoplasmose em doentes co-infectados com VIH baseia-se em terapêutica antimicrobiana dirigida para o *T. gondii* associada a terapêutica antirretroviral para recuperação imunitária. [3]

A associação de pirimetamina com sulfadiazina representa a primeira linha de tratamento para a toxoplasmose. Estes fármacos apresentam um efeito sinérgico no bloqueio no metabolismo do ácido fólico, indispensável para o desenvolvimento do parasita. Deve ser adicionado ácido folínico ao tratamento, de modo a repôr as reservas de folato. Este esquema deve ser mantido durante 6 semanas, com a repetição de exames de imagem 2 semanas após o início do tratamento para confirmar a eficácia do mesmo. Cerca de metade dos casos apresentam melhoria clínica neurológica após o 3º dia de terapêutica e grande maioria após o 7º dia. [3/4]

Em caso de intolerância a sulfonamidas ou falência terapêutica, outros esquemas terapêuticos possíveis incluem: a substituição de sulfadiazina por clindamicina, atovaquona ou azitromicina, combinadas com pirimetamina; ou o uso isolado de cotrimoxazol ou atovaquona. [3/4]



Em caso de falência terapêutica ou agravamento sintomático, está indicada a realização de uma biópsia cerebral de forma a confirmar o diagnóstico ou encontrar alternativas diagnósticas. [3/4]

O uso de corticosteróides é controverso pois, apesar de úteis no controlo do edema cerebral, nenhum estudo comprovou benefício na sua aplicação. Contudo, pode ser equacionado em casos de edema cerebral grave.[3/4]

A terapêutica inicial é sucedida pela profilaxia secundária, que consiste na combinação de pirimetamina e sulfadiazina ou cotrimoxazol, providenciando protecção contra as formas latentes do parasita, sendo indispensável para evitar uma recaída da infecção. Esta deve ser mantida por 6 meses em doentes sob terapia antirretroviral que apresentem uma subida dos níveis de células CD4+ acima das 200 células/uL; em doentes sem recuperação imunológica, deve ser mantida indefinidamente. [3/4]

O segundo grande pilar da terapêutica nestes casos são os agentes antirretrovirais, que devem ser iniciados nas primeiras 2 semanas de terapêutica anti-toxoplasmose. A síndrome inflamatória de reconstituição imune é mais rara na toxoplasmose em comparação com infecções por micobactérias ou criptocócicas. [3]

Em relação ao caso 1, a terapêutica de primeira linha apresentou uma resposta positiva, sendo que iniciou profilaxia secundária ao fim de 6 semanas; manteve-a durante 9 meses, até se obterem dados imagiológicos de melhoria e recuperação imunológica sustentada. Foi alcançada reversão sintomática completa do quadro, com o *follow-up* imagiológico a demonstrar redução considerável das lesões (Figura 3), com os últimos achados consistentes com quistos teciduais inactivos. A realização concomitante de terapêutica antirretroviral permitiu uma recuperação da imunidade, desempenhando um papel indispensável no controlo da infecção pelo *T. gondii*.

No caso 2, estamos perante uma resposta parcial aos esquemas de tratamento anti-toxoplasmose, que chegou a pôr em causa o diagnóstico presuntivo de toxoplasmose. Seguramente que o facto da recuperação imunológica ser modesta nesta doente terá contribuído para a dificuldade de tratamento da toxoplasmose.

As razões pelas quais há casos em que os doentes não respondem ou respondem de forma incompleta à terapêutica anti-toxoplasmose continuam a ser muito pouco claras na literatura, particularmente quando a não adesão ao tratamento está excluída, como no caso 2. Contudo, hipóteses relativas à fisiopatologia deste evento podem ser formuladas, sendo necessários novos estudos para testar as mesmas: perante uma imunodepressão grave sendo os linfócitos T CD4+ uma fonte essencial para a produção de interferão gama, uma citocina indispensável para a resposta imunitária contra os taquizoítos, podemos admitir como plausível, neste caso, que a depleção imunitária pode contribuir para uma eventual persistência, mais prolongada, de taquizoítos no cérebro, em consequência de uma resposta imunológica cerebral menos efetiva; a literatura refere uma hiperreatividade imunológica em resposta à rotura dos quistos (em cerca de 10-20% dos imunocompetentes infetados por *T. gondii*) que se traduz por necrose local acompanhada de inflamação, não existindo informação disponível em como este modelo de resposta imunológica se manifesta num doente infetado por VIH; desconhece-se se diferentes estirpes de *Toxoplasma* podem ou não contribuir para diferentes padrões de virulência à semelhança do que ocorre em modelos animais ou se a infeção por diferentes formas do ciclo de replicação do parasita pode conduzir a padrões diversos de doença ou de resposta imunológica.[9]

Na ausência de possibilidade de testarmos a sensibilidade do parasita, os esquemas terapêuticos alternativos são utilizados de forma empírica. Existe, contudo, algum racional para adicionar azitromicina aos fármacos prévios, o que está relacionado com o facto de este fármaco atingir uma concentração no parênquima cerebral quase 10 vezes à concentração sérica, após a administração oral, e de existirem modelos animais nos quais protegeu 80% da população testada contra a infeção intracerebral. Contudo os dados existentes são baseados em estudos de caso, resultados *in vitro* e em modelos animais experimentais e não existe informação sobre a efetividade relativa comparada com os regimes convencionais.[10]

### - Conclusões -

A toxoplasmose cerebral é um quadro infeccioso do sistema nervoso central com incidência aumentada na população VIH. Perante um doente com lesões sugestivas na ressonância magnética, deve ser colocada a hipótese de infeção VIH, como nos casos descritos em que o diagnóstico inaugural foi efetuado na sequência do diagnóstico de toxoplasmose cerebral.

O tratamento da toxoplasmose no doente VIH depende não só do tratamento da infeção parasitária, mas também do tratamento antirretroviral, uma vez que a recuperação imunitária é crucial no controlo do *T. gondii*. A resposta parcial ao tratamento é um desafio terapêutico, como se pôde observar num dos casos descritos, uma vez que existem poucos dados que nos guiem na escolha de tratamentos alternativos.

## **Agradecimentos**

Primeiro, à Dr.<sup>a</sup> Sara Pinto, pela sua infinita paciência e conselho, sem o qual este trabalho não teria sido possível.

À minha família, pelas oportunidades que me deram para poder viver a minha vida segundo as minhas escolhas e por me terem formado no Cidadão do mundo que sou hoje.

A todos os amigos (recentes ou de sempre), tropas de aventura, senseis de última hora, colegas cujo o nome não me recordo ou nunca realmente soube, parceiros de “Jolling”, obrigado por não me fazerem nunca esquecer de saborear os bons momentos desta efémera viagem que é a vida.

E por fim, a Vós, que partiram sem nunca poder celebrar comigo o final desta epopeia, mas que sei que algures, num local calmo e solarengo, olham por mim. Espero não vos desapontar.

## Referências Bibliográficas

- 1- Brook, I., Leblebicioglu, H., Hökelek, M. (2018) Pediatric Toxoplasmosis. [emedicine.medscape.com/article/1000028](http://emedicine.medscape.com/article/1000028)
- 2- McAuley, J. B. (2008) Toxoplasmosis in Children. The Pediatric Infectious Disease Journal Volume 27 Number 2; 161-162
- 3 - Ayoade, F., Chandranesan, A.S.J. HIV-1 Associated Opportunistic Infections, Toxoplasmosis. In: Statpearls (Internet); Treasure Island, Florida; StatPearls Publishing; 2019
- 4 - Halonen, S.K. , Weiss, L.M. Toxoplasmosis. In: Garcia, H., Tanowitz, H., Brutto, O.D. Handbook of Clinical Neurology Volume 114; Elsevier; 2014; 125:45
- 5 –Burchett, S.K., Pizzo, P.A. (2003) HIV Infection in Infants, Children and Adolescents. Pediatrics in Review 24: 186-194
- 6 - German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup 'Assessment of Pathogens Transmissible by Blood' (2016) Human Immunodeficiency Virus (HIV). Transfusion Medicine and Hemotherapy 43: 203-222
- 7 –Oz, H.S. (2017) Fetomaternal and Pediatric Toxoplasmosis. Journal of Pediatric Infectious Diseases 12(4):202-208
- 8 – Basavaraju, A. (2016) Toxoplasmosis in HIV infection: An overview. Tropical Parasitology 6(2): 129-135
- 9 - Boothroyd, J.C., Grigg, M.E. (2002) Population biology of *Toxoplasma gondii* and its relevance to human infection: do different strains cause different disease?. Current Opinion in Microbiology 5 (4):438-442.
- 10 – Godofsky, E.W. (1994) Treatment of Presumed Cerebral Toxoplasmosis with Azithromycin. The New England Journal of Medicine 303: 575-576